

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 novembre 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/81460 A1

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : C08K 9/08 (74) Mandataires : BREESE, Pierre etc.; Breese-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/01267 (81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Date de dépôt international : 25 avril 2001 (25.04.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 00/05400 25 avril 2000 (25.04.2000) FR (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : X-BIO [FR/FR]; 12bis, rue Soyer, F-92200 Neuilly-sur-Seine (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : LAURENT, Alexandre [FR/FR]; 3, parc de Lattre-de-Tassigny, F-92400 Courbevoie (FR). LABARRE, Denis [FR/FR]; 44, rue des Quatre Cantons, F-91140 Villebon (FR).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: BIOMATERIAL BASED ON HYDROPHILIC POLYMER EXHIBITING A SPECIFIC SIGNAL IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) Titre : BIOMATERIAU A BASE DE POLYMERE HYDROPHILE PRESENTANT UN SIGNAL SPECIFIQUE EN IMAGE-RIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ET PROCEDE DE PREPARATION D'UN TEL BIOMATERIAU

(57) Abstract: The invention concerns a biomaterial loaded with superparamagnetic iron oxide particles so as to exhibit a signal different from that of the non-loaded biomaterial and that of the biological medium wherein it is placed for one or several types of MRI sequences, said biomaterial consisting of at least a hydrophilic polymer. The invention is characterised in that said superparamagnetic iron oxide particles are complexed with a hydrophilic polymer identical to or different from that of the biomaterial, and said superparamagnetic iron oxide particles complexed with a polymer are homogeneously distributed without agglomerate in the biomaterial hydrophilic polymer. The invention also concerns a method for preparing a biomaterial.

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à un biomatériau chargé de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques de façon à présenter un signal différent de celui du biomatériau non chargé et de celui de l'environnement biologique dans lequel il est placé pour un ou plusieurs types de séquences d'IRM, ledit biomatériau étant constitué d'au moins un polymère hydrophile, caractérisé en ce que lesdites particules d'oxyde de fer superparamagnétiques sont complexées avec un polymère hydrophile identique ou différent de celui biomatériau, et en ce que lesdites particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère sont réparties de manière homogène sans agrégat dans le polymère hydrophile du biomatériau. La présente invention se rapporte également à un procédé de préparation d'un biomatériau.

BEST AVAILABLE COPY

BIOMATERIAU A BASE DE POLYMERE HYDROPHILE PRÉSENTANT UN
SIGNAL SPÉCIFIQUE EN IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE ET
PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UN TEL BIOMATÉRIAU

5

La présente invention se rapporte au domaine des biomatériaux détectables en imagerie par résonance magnétique.

10 La présente invention se rapporte plus particulièrement à un biomatériau chargé de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques de façon à présenter un signal différent de celui du biomatériau non chargé et de celui de l'environnement biologique dans lequel il est placé pour un ou plusieurs types de séquences d'IRM, ledit
15 biomatériau étant constitué au moins d'un polymère hydrophile.

Un biomatériau est un matériau toléré par le corps humain qui est susceptible de rentrer dans la composition d'un dispositif médical. Le contact entre le
20 biomatériau et le corps humain peut être temporaire, pour la réalisation de l'image ou des images, ou durable, notamment lors de la réalisation d'implants. Ce contact peut concerner tout ou partie du biomatériau.

25 L'art antérieur ne connaît pas de biomatériau constitué au moins d'un polymère hydrophile et comportant un marqueur de façon à présenter un signal différent de celui du biomatériau non chargé et de celui de l'environnement biologique dans lequel il est placé. L'art
30 antérieur connaît seulement des dispositifs médicaux

comportant un marqueur ainsi que des agents de contraste comportant un marqueur, pour l'imagerie par résonance magnétique.

5 L'art antérieur connaît, par exemple, la demande internationale de brevet numéro WO 94/23782 qui porte sur des dispositifs médicaux tels que des cathéters comprenant des membres non métalliques présentant des particules ioniques paramagnétiques incorporées à l'intérieur. Les particules ioniques paramagnétiques sont
10 enrobées avec un agent enrobant dont le rôle est de retenir de l'eau ou tout liquide donneur de protons autour des particules ioniques, parce que le dispositif médical n'en contient pas.

15 Les résultats obtenus sont très peu significatifs : seule une légère augmentation, non significative, du signal en spin écho (T1, T2) et en écho de gradient est observée.

20 L'art antérieur connaît également la préparation de solutions colloïdales de magnétite stabilisées par différents agents. (Massart 1981, IEEE 17, Pouliquen et Chouly 1999 in « Microspheres microcapsules and liposomes 2 », pour revue).

25 L'art antérieur connaît également des particules constituées d'un polymère et de nanoparticules d'oxyde de fer formant un agent superparamagnétique pour la préparation d'un produit de contraste injectable, en vue de permettre la signalisation des tumeurs hépatiques par exemple (cf. Fahlvik 1993, JMRI 3 : 187-194 Chambon 1993 Magn Resol Imaging, 11 : 509-519).

Ces produits de contraste ne constituent pas un biomatériau au sens classique du terme et ne permettent pas de réaliser, par eux-mêmes un biomatériau.

5 La réalisation d'un biomatériau pour l'IRM est difficile et hasardeuse. En effet, si des particules d'oxyde de fer superparamagnétiques sont introduites directement dans le matériau avant polymérisation, leur répartition est inhomogène ; elles forment des agrégats et
10 le signal obtenu (image ou extinction d'image) n'est pas exploitable en raisons de la présence de nombreux artéfacts. Pour obtenir exactement le signal souhaité, il faut être en mesure de maîtriser la répartition dans le biomatériau, c'est-à-dire, la distance moyenne entre chaque
15 grain du marqueur.

 La présente invention entend remédier aux inconvénients de l'art antérieur en proposant de complexer lesdites particules d'oxyde de fer superparamagnétiques avec un polymère hydrophile et de les répartir de manière
20 homogène dans le polymère hydrophile du biomatériau afin d'obtenir un biomatériau présentant un signal spécifique, différent de celui du biomatériau non chargé et de celui de l'environnement biologique dans lequel il est placé.

 Pour ce faire, la présente invention est du
25 type décrit ci-dessus et elle est remarquable, dans son acception la plus large, en ce que lesdites particules d'oxyde de fer superparamagnétiques sont complexées avec un polymère hydrophile identique ou différent de celui du biomatériau, et en ce que lesdites particules d'oxyde de
30 fer superparamagnétiques complexées avec un polymère

hydrophile sont réparties de manière homogène, sans agrégat, dans le polymère hydrophile du biomatériau.

On entend par polymère hydrophile, un polymère naturel ou synthétique ayant une grande affinité pour l'eau, pouvant prendre un grand volume d'eau et devenir un hydrogel. Un polymère hydrosoluble est un polymère hydrophile qui est susceptible de se dissoudre dans une solution aqueuse.

On entend, par ailleurs, par complexation : une interaction sans liaison chimique.

La présente invention est également remarquable en ce que le polymère hydrophile du biomatériau comprend une quantité de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées qui est proportionnelle au signal souhaité.

La présente invention est également remarquable en ce que le polymère hydrophile du biomatériau comprend de l'ordre de 10^{-1} % à 10^{-6} % en poids sec de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques.

La présente invention est également remarquable en ce que le biomatériau est susceptible de constituer :

- un implant pour l'occlusion vasculaire, pour le comblement de cavités naturelles, pour le comblement de cavités artificielles ou pour le comblement de cavités chirurgicales ; ou

- un biomatériau de reconstruction tissulaire ;

ou

- un biomatériau de recouvrement de surfaces corporelles, de cathéters, de sondes, de drains ou de prothèses ; ou

- un marqueur-repère implantable ou non implantable.

La présente invention se rapporte également à un procédé de préparation d'un biomatériau selon l'invention.

Ce procédé est remarquable en ce que l'on mélange dans une solution aqueuse de monomères hydrophiles, des particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile constitué de monomères identiques ou différents des premiers, puis on polymérise l'ensemble de façon à obtenir un hydrogel de polymère dans lequel sont réparties de manière homogène, sans agrégat, les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile.

Ce procédé est également remarquable en ce que le polymère hydrophile constituant le biomatériau peut être un polymère hydrosoluble et en ce que l'on réticule l'ensemble de façon à obtenir un hydrogel de polymère dans lequel sont réparties de manière homogène, sans agrégat, les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile.

L'hydrogel ainsi obtenu peut ensuite se présenter sous forme d'un hydrogel à fort ou à faible contenu en eau ou sous la forme d'un biomatériau solide,

obtenu après séchage ou lyophilisation et destiné à être utilisé comme tel ou à être réhydraté.

Le biomatériau selon l'invention présente ainsi
5 une extinction de signal significative et homogène dans tout le matériau, dans les séquences classiques d'IRM médical, en Spin écho (T1, T2) et en écho de gradient.

Le biomatériau selon l'invention permet d'avoir le même sens de variation de signal dans les principales
10 séquences d'IRM médical, en Spin écho (T1, T2) et en écho de gradient.

Avantageusement, le procédé selon l'invention permet ainsi de différencier le biomatériau des tissus mous environnants qui ont un signal intermédiaire (gris,
15 lorsqu'ils ne sont pas nécrosés) ou un hyper-signal (lorsqu'ils sont œdématisés).

Avantageusement également, le procédé selon l'invention permet de différencier le biomatériau des produits de contraste vasculaire des structures marquées
20 (par exemple Gadolinium), car les tissus très vascularisés, et particulièrement les tumeurs hypervasculaires acquièrent un hypersignal après l'injection.

Avantageusement également, le biomatériau selon l'invention présente un signal en IRM exactement
25 reproductible, en fonction de la concentration en marqueurs formés par les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile et en fonction de la teneur en eau.

Avantageusement également, le biomatériau selon l'invention présente un marquage stable lorsqu'il est en contact avec un milieu aqueux, le marqueur étant solidement fixé dans le biomatériau qui ne relargue pas.

5 En conséquence,

- lorsque le biomatériau est constitué d'un polymère non résorbable, le biomatériau marqué selon le procédé conserve avantageusement son marquage de façon durable s'il est implanté dans le corps humain, et

10 - lorsque le biomatériau est constitué d'un polymère résorbable, le biomatériau marqué selon le procédé conserve avantageusement un marquage qui est proportionnel à sa résorbction s'il est implanté dans le corps humain, ce qui permet de suivre sa résorbction.

15

On comprendra mieux l'invention à l'aide de la description, faite ci-après à titre purement explicatif, d'un mode de réalisation de l'invention, en référence aux figures annexées dans lesquelles :

20

- la figure 1 illustre un tableau comparatif de réduction du signal obtenu avec un biomatériau selon l'invention ;

25

- la figure 2 illustre les résultats présentés sur la figure 1 à l'aide d'une courbe comportant en ordonnées le pourcentage de réduction de signal obtenue ; et

- la figure 3 illustre un tableau comparatif montrant qu'il n'existe pas de différence majeures

d'intensité de signal entre un gel et un gel fragmenté réalisés par le procédé selon l'invention ; et

- la figure 4 illustre des liquides dans lesquels se trouvent les particules de gel fragmentées, les liquides ne présentant pas de modification de signal, quelle que soit leur concentration en complexe marqueur, après quatre jours.

Le biomatériau selon l'invention est un biomatériau chargé de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques de façon à présenter un signal différent de celui du biomatériau non chargé et de celui de l'environnement biologique dans lequel il est placé pour un ou plusieurs types de séquences d'IRM, ledit biomatériau étant constitué au moins d'un polymère hydrophile.

Le biomatériau selon l'invention est caractérisé en ce que lesdites particules d'oxyde de fer superparamagnétiques sont complexées avec un polymère hydrophile identique ou différent de celui du biomatériau, et en ce que lesdites particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile sont réparties de manière homogène sans agrégat dans le polymère hydrophile du biomatériau.

La partie polymère du biomatériau selon l'invention contient de préférence une quantité de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques qui est proportionnelle au signal spécifique souhaité et notamment au signal d'extinction souhaité.

La partie polymère du biomatériau comprend de préférence de l'ordre de 10^{-1} % à 10^{-6} % en poids sec de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques.

- 5 Le polymère hydrophile du biomatériau est de préférence choisi parmi :
- Les polysaccharides sous leurs formes naturelles ou modifiées, sous forme d'amides, d'esters, d'éthers, d'uréthanes, ... ;
 - 10 - Les protéines sous leurs formes natives ou dénaturées et leurs dérivés, ainsi que les polypeptides et leurs dérivés ;
 - les polymères acryliques, tels que les acides polyacryliques et méthacryliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
 - 15 - les polymères des acides polycarboxyliques tels que les acides fumariques, maléiques, maliques, succiniques, citriques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
 - 20 - le polyéthylène glycol ou le polyoxyéthylène, leurs dérivés et copolymères ;
 - la polyéthylènimine, ses dérivés et copolymères ;
 - le polystyrène sulfonate et le polystyrène phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
 - 25 - le polyvinyle sulfonate et le polyvinyle phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
 - le polyalcool vinylique, ses dérivés et copolymères ;

- les polyvinyles pyridines, leurs sels, dérivés et copolymères ;

- la polyvinyle pyrrolidone, ses dérivés et copolymères ;

5 ou un mélange de deux au moins de ceux-ci.

Le polymère complexant les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques est choisi de préférence parmi :

10 - Les polysaccharides sous leurs formes naturelles ou modifiées, sous forme d'amides, d'esters, d'éthers, d'uréthanes, ... ;

- Les protéines sous leurs formes natives ou dénaturées et leurs dérivés, ainsi que les polypeptides et
15 leurs dérivés ;

- les polymères acryliques, tels que les acides polyacryliques et méthacryliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;

20 - les polymères des acides polycarboxyliques tels que les acides fumariques, maléiques, maliques, succiniques, citriques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;

- le polyéthylène glycol ou le polyoxyéthylène, leurs dérivés et copolymères ;

25 - la polyéthylènimine, ses dérivés et copolymères ;

- le polystyrène sulfonate et le polystyrène phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;

30 - le polyvinyle sulfonate et le polyvinyle phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;

- le polyalcool vinylique, ses dérivés et copolymères ;

- les polyvinyles pyridines, leurs sels, dérivés et copolymères ;

5 - la polyvinyle pyrrolidone, ses dérivés et copolymères ;

ou un mélange de deux au moins de ceux-ci.

10 Le biomatériau selon l'invention est ainsi susceptible de constituer :

15 - un implant pour l'occlusion vasculaire (solutions, suspensions, particules, ...), pour le comblement de cavités naturelles (anatomiques : vaisseaux, uretères, cavité péritonéale, cavité articulaire, os spongieux, ...), pour le comblement de cavités artificielles (prothèses, sondes, ...) ou pour le comblement de cavités chirurgicales (vitrectomie, résection osseuse) ; ou

20 - un biomatériau de reconstruction tissulaire : sphincters, rides, plasties de tubes ou plans tissulaires, ... ; ou

 - un biomatériau de recouvrement de surfaces corporelles (peau saine ou brûlée, conduits aériens, conduits digestifs, ...), de cathéters, de sondes, de drains ou de prothèses (articulaires, vasculaires, ...) ; ou

25 - un marqueur-repère implantable ou non implantable (repérage stéréotaxique, cathétérisme, ...) ; ou

 - tout ou partie d'un dispositif médical implantable ou non en tout ou partie.

Le biomatériau selon l'invention peut se présenter sous la forme d'un hydrogel.

Le biomatériau peut se présenter sous la forme :

- 5 - d'un bloc hydraté afin de permettre de réaliser un biomatériau en masse prêt à l'implantation, qui peut être découpé de façon extemporanée ; ou
- de particules de gel hydraté afin de permettre de réaliser des particules irrégulières ou des
10 microsphères par émulsion-suspension ; ou
- d'un bloc ou de particules de gel séché ;
 ou
- d'un film sec ou humide afin de permettre de réaliser un revêtement de dispositif médical implantable
15 ou de biomatériau implantable ; ou
- d'un filament afin de permettre de réaliser des spires d'occlusion ; ou
- de poudres, utilisées telles qu'elles et prenant l'eau des liquides corporels, ou utilisées après
20 incorporation dans un liquide ou un biomatériau chargé d'eau ; ou
- d'une solution visqueuse injectable, plus ou moins visqueuse et pouvant solidifier in situ dans un tissu ou un organe et une solution visqueuse pour trempage
25 et recouvrement ; ou tout autre forme ;
- chaque forme pouvant être utilisée telle qu'elle ou associée à un autre biomatériau.

La présente invention se rapporte également à un procédé de préparation d'un biomatériau chargé de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques de façon à présenter un signal différent de celui du matériau non chargé et de celui de l'environnement biologique dans lequel il est placé pour un ou plusieurs types de séquences d'IRM, ledit biomatériau étant constitué d'au moins un polymère hydrophile.

Ce procédé est caractérisé en ce que l'on mélange dans une solution aqueuse de monomères hydrophiles, des particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile constitué d'un monomère identique ou différent du premier, puis on polymérise l'ensemble de façon à obtenir un hydrogel de polymère dans lequel sont réparties de manière homogène, sans agrégat, les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile.

Préalablement, à la complexation, les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques sont de préférence stabilisées.

Elles sont ensuite complexées par un polymère hydrophile ou éventuellement par un hydrogel.

La couche de polymère isole chaque particule des autres particules et prévient leur agrégation.

Ceci permet la mise en suspension des particules à différentes concentrations pour leur incorporation à un mélange de monomères hydrophiles avant polymérisation ou à un mélange de polymères hydrosolubles avant réticulation.

L'ajustement de l'épaisseur de la complexation permet de contrôler l'espacement minimal entre les cristaux d'oxyde de fer dans la suspension avant polymérisation ou réticulation, par exemple.

5 Le polymère hydrophile constituant le biomatériau peut également être un polymère hydrosoluble. On réticule alors l'ensemble formé par ce polymère hydrosoluble et les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées de façon à obtenir un
10 hydrogel de polymère dans lequel les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrosoluble sont réparties de manière homogène, sans agrégat.

 De préférence, le rapport en poids de monomères
15 hydrophiles ou de polymères hydrosolubles, et de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile ou hydrosoluble est compris entre 10^{-6} et 10^{-1} %.

20 Le polymère hydrophile constituant le biomatériau peut être choisi, par exemple, parmi :

 - Les polysaccharides sous leurs formes naturelles ou modifiées, sous forme d'amides, d'esters, d'éthers, d'uréthanes, ... ;

25 - Les protéines sous leurs formes natives ou dénaturées et leurs dérivés, ainsi que les polypeptides et leurs dérivés ;

 - les polymères acryliques, tels que les acides polyacryliques et méthacryliques, leurs sels,
30 esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;

- les polymères des acides polycarboxyliques tels que les acides fumariques, maléiques, maliques, succiniques, citriques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- 5 - le polyéthylène glycol ou le polyoxyéthylène, leurs dérivés et copolymères ;
- la polyéthylènimine, ses dérivés et copolymères ;
- le polystyrène sulfonate et le polystyrène
10 phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyvinyle sulfonate et le polyvinyle phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyalcool vinylique, ses dérivés et copolymères ;
- 15 - les polyvinyles pyridines, leurs sels, dérivés et copolymères ;
- la polyvinyle pyrrolidone, ses dérivés et copolymères ;
- ou un mélange de deux au moins de ceux-ci et le polymère
20 hydrophile complexant les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques peut être choisi, par exemple, parmi :
 - Les polysaccharides sous leurs formes naturelles ou modifiées, sous forme d'amides, d'esters, d'éthers, d'uréthanes, ... ;
 - 25 - Les protéines sous leurs formes natives ou dénaturées et leurs dérivés, ainsi que les polypeptides et leurs dérivés ;
 - les polymères acryliques, tels que les acides polyacryliques et méthacryliques, leurs sels,
30 esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;

- les polymères des acides polycarboxyliques tels que les acides fumariques, maléiques, maliques, succiniques, citriques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- 5 - le polyéthylène glycol ou le polyoxyde d'éthylène, leurs dérivés et copolymères ;
- la polyéthylènimine, ses dérivés et copolymères ;
- le polystyrène sulfonate et le polystyrène
10 phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyvinyle sulfonate et le polyvinyle phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyalcool vinylique, ses dérivés et copolymères ;
- 15 - les polyvinyles pyridines, leurs sels, dérivés et copolymères ;
- la polyvinyle pyrrolidone, ses dérivés et copolymères ;
- ou un mélange de deux au moins de ceux-ci.

20 Les deux polymères hydrophiles sont choisis de façon avantageuse :

- identiques ; ou
- de telle sorte qu'ils aient une grande
25 affinité l'un pour l'autre en général ou lorsqu'ils sont placés dans un milieu particulier ; ou
- de telle sorte que le polymère hydrophile constituant le biomatériau ne permet pas de complexer les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques mais que

l'autre polymère hydrophile puisse assurer cette fonction ;
ou

- de telle sorte que le polymère hydrophile complexant les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques reste dispersé de façon homogène dans le réticulum du polymère hydrophile constituant le biomatériau lorsque ce dernier polymérise ou précipite ; ou

- de telle sorte que les deux polymères soient tous les deux résorbables ou non.

Lorsque les deux polymères hydrophiles sont différents, le polymère hydrophile complexant les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques est de préférence plus hydrophile que le polymère hydrophile constituant le biomatériau, ce dernier pouvant être dispersé dans une solution contenant un solvant non aqueux.

Pour une meilleure compréhension de l'invention, des exemples de mise en œuvre avec des cristaux de magnétite enrobés de dextrane sont présentés ci-après ; Ces exemples n'empêchent pas l'utilisation d'autres formes complexées d'oxydes magnétiques.

Exemple 1 (gel bloc)

On mélange dans un tube de verre : 2,5 g de N-acryloyl-tris(hydroxyméthyl)méthylamine monomère (Polysciences Europe, Eppelheim, Allemagne), 0,2 g de méthylène-bisacrylamide (Polysciences Europe, Eppelheim,

Allemagne), 0,05 g de Persulfate d'ammonium + 6ml d'Eau desionisée

5 Par ailleurs on prépare des solutions diluées dans l'eau (au 1/10ème, 1/100ème, 1/1000ème, 1/10000^{ème}, vol/vol) de dextrane-magnétite (solution commerciale d'Endorem, laboratoires Guerbet, Aulnay, France).

10 On ajoute au mélange de monomères 5 microlitres de solution de dextrane-magnétite, puis, sous agitation, on ajoute 20 microlitres de Tétraméthyléthylènediamine 99% (Acros, Gel, Belgique).

15 Après polymérisation, on obtient des gels cohérents homogènes, translucides, légèrement teintés de jaune pour le plus concentré en dextran-magnétite.

Le gel le plus chargé contient 1 micromole de fer pour 8 ml de gel soit 0,125 mumole Fe/ml gel.

20 Les tubes de gel chargé et plusieurs témoins (gel non chargé, eau, huile, solution de dextrane-magnétite commerciale à la même concentration que celle du gel le plus chargé) sont examinés en IRM (0.2 Tesla) avec trois séquences : T1 (SE 490/18 (90°)), T2 (SE 2000/80
25 (120°)), FE 3d (60/20 (20°))

Le gel non chargé est spontanément en hypersignal en IRM par rapport à l'eau, en T1, en T2 et en FE, comme illustré figures 1 et 2.

En T1 le signal du gel chargé décroît de façon inverse avec l'augmentation de la charge de marqueur complexé. Il est très différent du signal de l'huile (hypersignal), et de la solution de marqueur (hypersignal).

5 En T2 le signal décroît avec l'augmentation de la charge de marqueur complexé. Il est très différent du signal de l'huile (moyen signal), et de la solution de marqueur (hyposignal), de l'eau (hypersignal).

10 En FE le signal décroît de façon inverse avec l'augmentation de la charge de marqueur complexé. Il est très différent du signal de l'huile (moyen signal), de la solution de marqueur (hyposignal) et de l'eau (hypersignal).

15 Le gel non chargé est différent des gels chargés à plus du $1/10000^{\text{ème}}$. Il est peu différent du gel le moins chargé.

20 Le gel le plus chargé en marqueur et l'eau contenant la même concentration de charge sont très différents en séquences T1 en T2 et en FE.

En résumé, Le gel enrichi en marqueur perd son hypersignal en T1, en T2, et en FE, et ce de manière proportionnelle à la concentration.

25 Une répartition homogène du marqueur complexé dans le gel est facilement obtenue.

Exemple 2 : gel fragmenté en suspension

On prépare un hydrogel comme dans l'exemple avec une concentration de charge identique à celle du gel le plus chargé cité dans l'exemple 1. On fragmente le gel en particules qui sont mises en suspension dans le sérum physiologique. On étudie plusieurs jours plus tard le signal des particules en suspension et celui du surnageant selon la technique IRM de l'exemple 1.

Résultats : les fragments de gel chargé présentent les mêmes caractéristiques que les gels de l'exemple 1, comme illustré figure 3. Le liquide surnageant a les mêmes caractéristiques que le sérum physiologique seul.

Il n'y a pas de variation du signal du liquide surnageant proportionnel à la quantité de marqueur présent dans les fragments de gel, indiquant l'absence de libération de marqueur, comme illustré figure 4.

Exemple 3 : poudre sèche

On prépare un hydrogel comme dans l'exemple 2. On le fragmente au mixer et on le sèche par lyophilisation. On obtient une poudre constituée de particules chargées. On peut aussi sécher le bloc d'hydrogel et le fragmenter ensuite pour obtenir un résultat semblable.

Exemple 4 : MS de phema chargées en poudre de tris+Dextran magnétite

Dans un réacteur en verre de 250ml équipé d'un agitateur on introduit 100 ml d'huile de paraffine et 1ml d'agent tensioactif non ionique (Span 80) et le mélange est chauffé à 60°C .

Par ailleurs on mélange 2,4ml de hydroxyethyl méthacrylate (Polysciences Europe, Eppelheim, Allemagne), 0,1ml de d'ethylene-glycol-diméthacrylate (Polysciences Europe, Eppelheim, Allemagne), 0,10mg d'azobisisobutyronitrile et 0,1g de poudre obtenue selon l'exemple 3. On disperse le mélange dans de l'huile de paraffine. On chauffe à 75°C sous agitation forte.

Après 30 minutes, l'agitation est arrêtée. Le mélange est refroidi et décanté. La phase huileuse est aspirée. Les billes sont filtrées puis lavées par une solution aqueuse détergente puis par de l'eau. Elles ont un contenu en eau de 40 % environ. Elles possèdent un diamètre compris entre 0,1 et 1mm. Elles ont en IRM la même signalétique que les gels chargés de l'exemple 2.

Exemple 5 : préparation de blocs et fragments de gélatine chargée en poudre de tris+Dextran magnétite

On prépare 5ml d'une solution à 4 % (poids/volume) de collagène humain soluble (Sigma, C7521) dans l'acide acétique à 5%. On ajoute 0,1g de poudre d'hydrogel chargé obtenue selon l'exemple 3. On réticule en

ajoutant 1 ml de solutions aqueuse de Glutaraldéhyde (Sigma, G7526). On maintient le mélange à 30°C pendant 3 heures. On obtient une gélatine chargée, qui est ensuite fragmentée en blocs ou particules qui peuvent à leur tour être utilisées pour former une suspension visqueuse injectable.

Exemple 6 : Solution gélifiante marquée avec la poudre

On prépare 10ml d'une solution à 10 % (p/v) de Phema (Polysciences Europe, Eppelheim, Allemagne) dans de l'éthanol. On ajoute 0,1g de poudre sèche de gel chargé obtenue selon l'exemple 3. On injecte plusieurs ml de cette solution par un cathéter dans le flux sanguin et gélifie par élimination de solvant et absorption d'eau. Le gel qui en résulte présente un signal du type des gels chargés de l'exemple 1.

REVENDEICATIONS

5 1. Biomatéériau chargé de particules d'oxyde de
fer superparamagnétiques de façon à présenter un signal
différent de celui du biomatéériau non chargé et de celui de
l'environnement biologique dans lequel il est placé pour un
ou plusieurs types de séquences d'IRM, ledit biomatéériau
10 étant constitué au moins d'un polymère hydrophile,
caractérisé en ce que lesdites particules d'oxyde de fer
superparamagnétiques sont complexées avec un polymère
hydrophile identique ou différent de celui du biomatéériau,
et en ce que lesdites particules d'oxyde de fer
15 superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile
sont réparties de manière homogène sans agrégat dans le
polymère hydrophile du biomatéériau.

 2. Biomatéériau selon la revendication 1,
caractérisé en ce que le polymère hydrophile du biomatéériau
20 contient une quantité de particules d'oxyde de fer
superparamagnétiques qui est proportionnelle au signal
souhaité.

 3. Biomatéériau selon l'une des revendications
1 ou 2, caractérisé en ce que le polymère hydrophile du
25 biomatéériau comprend de l'ordre de 10^{-1} % à 10^{-6} % en poids
sec de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques.

 4. Biomatéériau selon l'une quelconque des
revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le polymère
hydrophile du biomatéériau est choisi parmi :

- Les polysaccharides sous leurs formes naturelles ou modifiées ;
- Les protéines sous leurs formes natives ou dénaturées et leurs dérivés, ainsi que les polypeptides et leurs dérivés ;
- les polymères acryliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- les polymères des acides polycarboxyliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- le polyéthylène glycol ou le polyoxyéthylène, leurs dérivés et copolymères ;
- la polyéthylènimine, ses dérivés et copolymères ;
- le polystyrène sulfonate et le polystyrène phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyvinyle sulfonate et le polyvinyle phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyalcool vinylique, ses dérivés et copolymères ;
- les polyvinyles pyridines, leurs sels, dérivés et copolymères ;
- la polyvinyle pyrrolidone, ses dérivés et copolymères ;

ou un mélange de deux au moins de ceux-ci.

5. Biomatériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le polymère

hydrophile complexant les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques est choisi parmi :

- Les polysaccharides sous leurs formes naturelles ou modifiées ;
- 5 - Les protéines sous leurs formes natives ou dénaturées et leurs dérivés, ainsi que les polypeptides et leurs dérivés ;
- 10 - les polymères acryliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- 15 - les polymères des acides polycarboxyliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- 20 - le polyéthylène glycol ou le polyoxyéthylène, leurs dérivés et copolymères ;
- la polyéthylènimine, ses dérivés et copolymères ;
- le polystyrène sulfonate et le polystyrène phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyvinyle sulfonate et le polyvinyle phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- 25 - le polyalcool vinylique, ses dérivés et copolymères ;
- les polyvinyles pyridines, leurs sels, dérivés et copolymères ;
- la polyvinyle pyrrolidone, ses dérivés et copolymères ;

ou un mélange de deux au moins de ceux-ci.

6. Biomatériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il constitue un implant pour l'occlusion vasculaire, pour le comblement de cavités naturelles, pour le comblement de cavités artificielles ou pour le comblement de cavités chirurgicales.

7. Biomatériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il constitue un biomatériau de reconstruction tissulaire.

8. Biomatériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il constitue un biomatériau de recouvrement de surfaces corporelles, de cathéters, de sondes, de drains ou de prothèses.

9. Biomatériau selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il constitue un marqueur-repère implantable ou non implantable.

10. Biomatériau selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'un hydrogel.

11. Biomatériau selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme :

- d'un bloc hydraté ; ou
- de particules de gel hydraté ; ou
- d'un bloc ou de particules de gel séché ;

ou

- d'un film sec ou humide ; ou
- d'un filament ; ou
- de poudres ; ou
- d'une solution visqueuse injectable ;

chaque forme pouvant être utilisée telle qu'elle ou associée à un autre biomatériau.

12. Procédé de préparation d'un biomatériau chargé de particules d'oxyde de fer superparamagnétiques de façon à présenter un signal différent de celui du matériau non chargé et de celui de l'environnement biologique dans lequel il est placé pour un ou plusieurs types de séquences d'IRM, ledit biomatériau étant constitué au moins d'un polymère hydrophile, caractérisé en ce que l'on mélange dans une solution aqueuse de monomères hydrophiles, des particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile constitué d'un monomère identique ou différent du premier, puis on polymérise l'ensemble de façon à obtenir un hydrogel de polymère dans lequel sont réparties de manière homogène, sans agrégat, les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le polymère hydrophile constituant le biomatériau est un polymère hydrosoluble et en ce que l'on réticule l'ensemble de façon à obtenir un hydrogel de polymère dans lequel sont réparties de manière homogène, sans agrégat, les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile.

14. Procédé de préparation d'un biomatériau selon l'une des revendications 12 ou 13, caractérisé en ce que le rapport en poids de monomères hydrophiles ou de polymères hydrosolubles et de particules d'oxyde de fer

superparamagnétiques complexées avec un polymère hydrophile ou hydrosoluble est compris entre 10^{-6} et 10^{-1} %.

15. Procédé de préparation d'un biomatériau selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que l'hydrogel est ensuite transformé par lyophilisation ou par séchage.

16. Procédé de préparation d'un biomatériau selon l'une des revendications 12 à 15, caractérisé en ce que le polymère hydrophile constituant le biomatériau est choisi parmi :

- Les polysaccharides sous leurs formes naturelles ou modifiées ;
- Les protéines sous leurs formes natives ou dénaturées et leurs dérivés, ainsi que les polypeptides et leurs dérivés ;
- les polymères acryliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- les polymères des acides polycarboxyliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- le polyéthylène glycol ou le polyoxyéthylène, leurs dérivés et copolymères ;
- la polyéthylènimine, ses dérivés et copolymères ;
- le polystyrène sulfonate et le polystyrène phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyvinyle sulfonate et le polyvinyle phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;

- le polyalcool vinylique, ses dérivés et copolymères ;
- les polyvinyles pyridines, leurs sels, dérivés et copolymères ;
- 5 - la polyvinyle pyrrolidone, ses dérivés et copolymères ;

ou un mélange de deux au moins de ceux-ci et en ce que le polymère hydrophile complexant les particules d'oxyde de fer superparamagnétiques est choisi parmi :

- 10 - Les polysaccharides sous leurs formes naturelles ou modifiées ;
- Les protéines sous leurs formes natives ou dénaturées et leurs dérivés, ainsi que les polypeptides et leurs dérivés ;
- 15 - les polymères acryliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides, nitriles et leurs copolymères ;
- les polymères des acides polycarboxyliques, leurs sels, esters, amides, anhydrides,
- 20 nitriles et leurs copolymères ;
- le polyéthylène glycol ou le polyoxyde d'éthylène, leurs dérivés et copolymères ;
- la polyéthylènimine, ses dérivés et copolymères ;
- 25 - le polystyrène sulfonate et le polystyrène phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyvinyle sulfonate et le polyvinyle phosphonate, leurs dérivés et copolymères ;
- le polyalcool vinylique, ses dérivés et
- 30 copolymères ;

- les polyvinyles pyridines, leurs sels, dérivés et copolymères ;
- la polyvinyle pyrrolidone, ses dérivés et copolymères ;

5

ou un mélange de deux au moins de ceux-ci.

Fig. 1

	SIGNAL T1	SIGNAL T2	SIGNAL FE	Réduction T1 (%)	Réduction T2 (%)	Réduction FE (%)
Gel + 0,12mumolFe/ml	46	7	34	69	86	ch76
Gel + 0.012mumolFe/ml	94	9	85	36	82	40
Gel + 0.0012mumolFe/ml	84	12	63	43	76	55
f6Gel + 0.00012mumolFe/ml	150	43	150	-2	12	-6
Gel NON CHARGÉ	147	49	141	0	00	0
Huile	183	56	137	ch-24	-14	3
Eau	37	86	78	75	-76	45
Eau + 0,12mumolFe/ml	155	41	155	-5	16	-10

Fig. 2

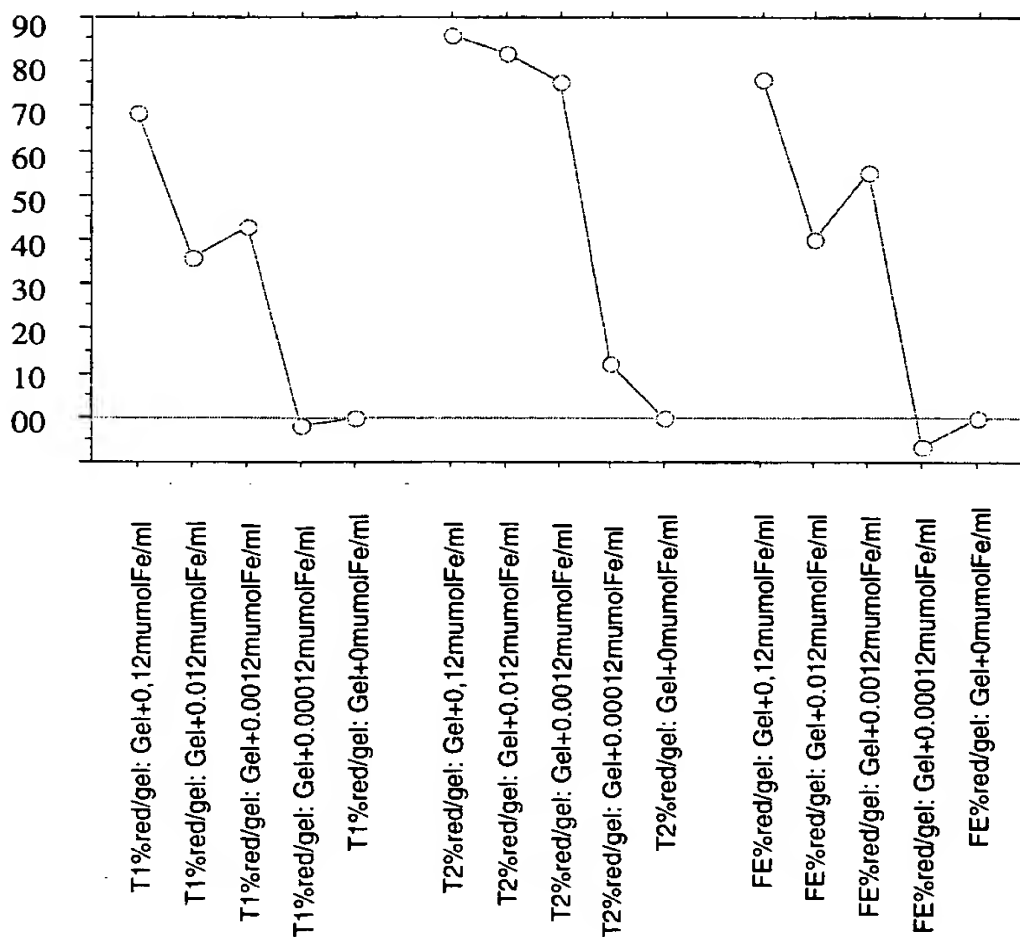


Fig. 3

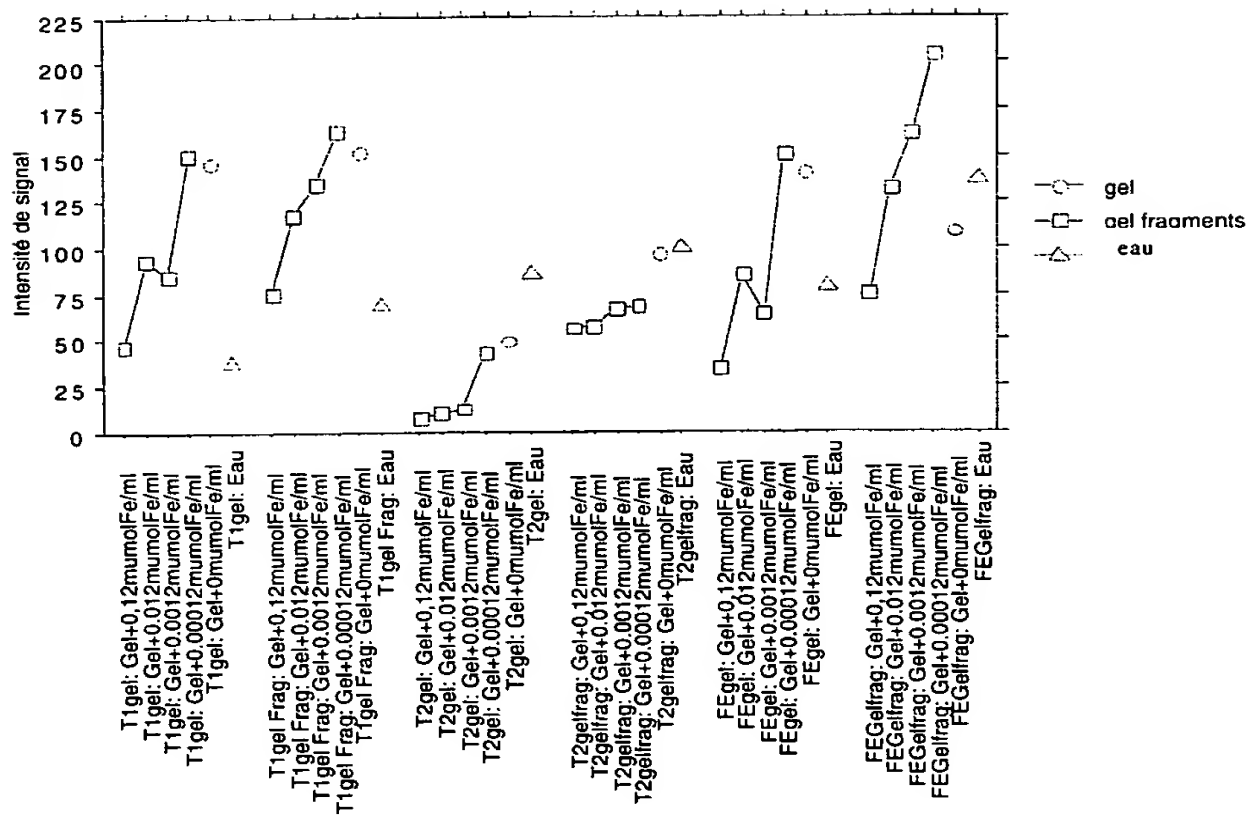
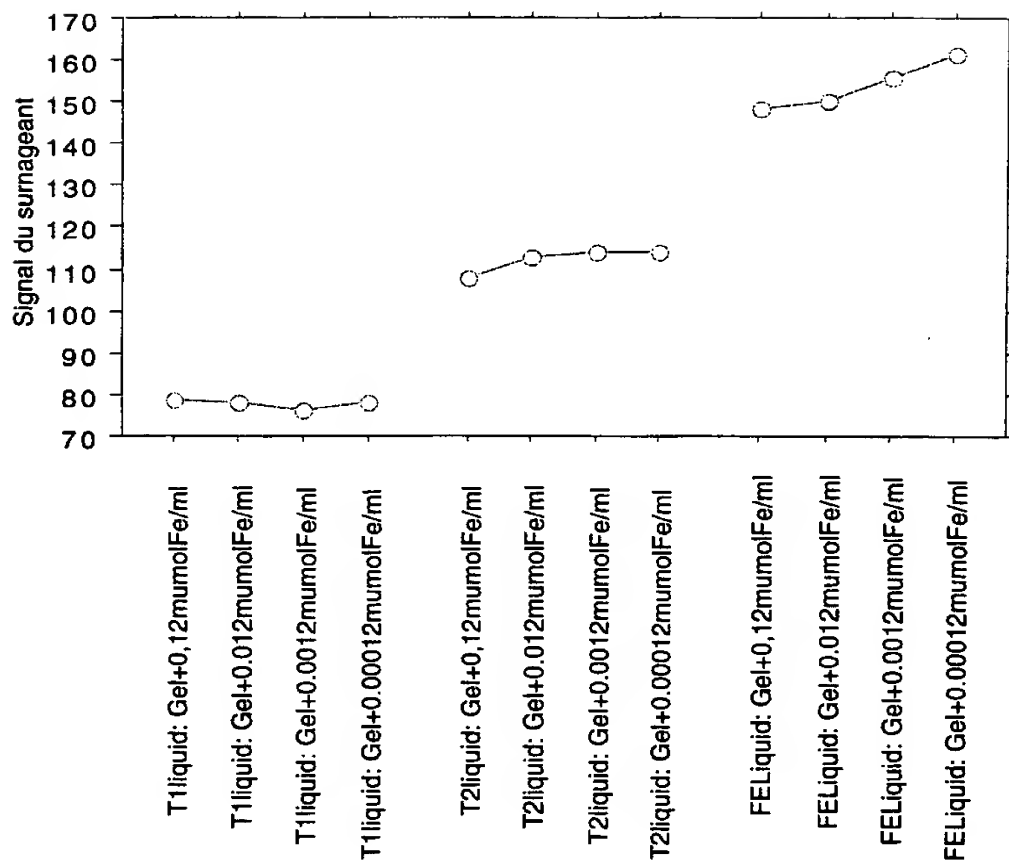


Fig. 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/FR 01/01267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C08K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C08K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95 05669 A (ADVANCED MAGNETICS INC) 23 February 1995 (1995-02-23) claims 1-80	1-16
A	WO 99 19000 A (UNIV NEW YORK) 22 April 1999 (1999-04-22) claims 1-37	1-16
A	US 5 492 814 A (WEISSLEDER RALPH) 20 February 1996 (1996-02-20) claims 1-32	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2001

Date of mailing of the international search report

16/08/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Siemens, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 01/01267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9505669 A	23-02-1995	EP 0713602 A JP 9501675 T	29-05-1996 18-02-1997
WO 9919000 A	22-04-1999	AU 9691298 A	03-05-1999
US 5492814 A	20-02-1996	MX 9100135 A	28-02-1992

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

ande Internationale No
PCT/FR 01/01267

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C08K9/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultee (systeme de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C08K

Documentation consultee autre que la documentation minimale dans la mesure ou ces documents relevent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de donnees electronique consultee au cours de la recherche internationale (nom de la base de donnees, et si realisable, termes de recherche utilises)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie *	Identification des documents cites, avec, le cas echeant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
A	WO 95 05669 A (ADVANCED MAGNETICS INC) 23 février 1995 (1995-02-23) revendications 1-80 ----	1-16
A	WO 99 19000 A (UNIV NEW YORK) 22 avril 1999 (1999-04-22) revendications 1-37 ----	1-16
A	US 5 492 814 A (WEISSLEDER RALPH) 20 février 1996 (1996-02-20) revendications 1-32 -----	1-16

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiques en annexe

* Categories speciales de documents cites:

- *A* document delinissant l'etat general de la technique, non considere comme particulierement pertinent
- *E* document anterieur, mais publie a la date de depot international ou apres cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorite ou cite pour determiner la date de publication d'une autre citation ou pour une raison speciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se referant a une divulgation orale, a un usage, a une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publie avant la date de depot international, mais posterieurement a la date de priorite revendiquee

T document ulterieur publie apres la date de depot international ou la date de priorite et n'appartenant pas a l'etat de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la theorie constituant la base de l'invention

X document particulierement pertinent: l'invention revendiquee ne peut être consideree comme nouvelle ou comme impliquant une activite inventive par rapport au document considere isolement

Y document particulierement pertinent: l'invention revendiquee ne peut être consideree comme impliquant une activite inventive lorsque le document est associe a un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison etant evidente pour une personne du metier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date a laquelle la recherche internationale a ete effectivement achievee

1 août 2001

Date d'expedition du present rapport de recherche internationale

16/08/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargee de la recherche internationale
Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorise

Siemens, T

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

ande Internationale No

PCT/FR 01/01267

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9505669 A	23-02-1995	EP 0713602 A JP 9501675 T	29-05-1996 18-02-1997
WO 9919000 A	22-04-1999	AU 9691298 A	03-05-1999
US 5492814 A	20-02-1996	MX 9100135 A	28-02-1992

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)